



21 Aktenzeichen: P 43 33 595.0
22 Anmeldetag: 1. 10. 93
43 Offenlegungstag: 6. 4. 95

71 Anmelder:
Labtec GmbH, 40764 Langenfeld, DE

74 Vertreter:
Boeters, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Bauer, R.,
Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte, 81541 München

72 Erfinder:
Antrag auf Nichtnennung

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Transdermales therapeutisches System zur Applikation von Arzneimitteln auf die Haut

57 Transdermale Therapeutische Systeme, auch TTS oder Hautpflaster genannt, sind eine neuere Arzneiform, mit der es bei bestimmten Arzneistoffen gelingt, den Wirkstoff durch die Haut des Menschen in den systemischen Kreislauf zu bringen. Die Haut allerdings hat eine Barriere- und Schutzfunktion für den Körper, so daß oft das Problem besteht, eine ausreichende Menge, so wie sie zur Behandlung von Erkrankungen erforderlich ist, aus einem nicht übermäßig großen TTS durch die Haut zu bringen. In diesen Fällen ist es erforderlich, den Arzneistoff in einer hohen Konzentration in den Polymeren des TTS einzuarbeiten, damit eine hohe thermodynamische Aktivität resultiert und infolgedessen die Permeationsrate durch die Haut erhöht wird. Allerdings besteht die Gefahr, daß bei derartig hohen Wirkstoffkonzentrationen nach Lagerung eine Auskristallisation erfolgt, die, sofern sie in erheblichem Ausmaße vor sich geht, wiederum eine Senkung der thermodynamischen Aktivität und damit der Resorptionsrate durch die Haut bewirkt.

In der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, daß durch Zusatz der Substanz Octyldodecanol zu der Polymerschicht des Pflasters mit den Wirksubstanzen Estradiol und Norethisteronacetat eine Verringerung bzw. Vermeidung der Kristallbildung nach Lagerung erzielt werden konnte. Die Verwendung von Octyldodecanol ermöglicht somit die Herstellung eines lagerstabilen TTS mit den Wirkstoffen Estradiol und Norethisteronacetat in einer hohen thermodynamischen Aktivität.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein auf der Haut anzubringendes Pflaster, auch transdermales therapeutisches System (TTS genannt, zur Verabreichung bestimmter Hormone an den Menschen, um den im Laufe des Alterns zurückgehenden Hormonspiegels anzuhäben. Das Pflaster besteht aus einer Trägerfolie, einem Haftkleber mit den Wirksubstanzen und Hilfsstoffen, gegebenenfalls einer weiteren Klebeschicht zur Erhöhung der Hafteigenschaften, und schließlich einer Schutzfolie, die vor Gebrauch des Pflasters durch Abziehen entfernt wird. Die Wirkstoffe sollen durch die Haut in den Körper gelangen.

In vielen Fällen ist ein Problem bei der Verabreichung von Arzneistoffen aus TTS die Erzielung eines ausreichend hohen Fluxes durch die Haut und damit die Erzielung genügend hoher Blutspiegel. Man begegnet diesem Problem entweder dadurch, daß man geeignete Enhancer hinzufügt, die die Durchlässigkeit der Haut für den Wirkstoff verbessern und/oder man wählt eine möglichst hohe Konzentration des/der Wirkstoffe in der Matrix-Klebermasse. Durch die hohe Konzentration soll eine hohe thermodynamische Aktivität erzielt werden und somit eine höhere Permeation durch die Haut ermöglicht werden. Hierbei bewegt man sich an der Löslichkeits-Sättigungsgrenze des/der Wirkstoffe in der Polymermasse, manchmal auch darüber. Da diese Grenze nicht exakt bestimmbar ist und man sich in dem Bemühen, die Konzentration möglichst hoch zu wählen, im oder oberhalb des Grenzbereiches befindet, stellt man nach Lagerung des Produktes über einige Wochen oder Monate Kristallisationserscheinungen fest. Dieses ist ein für den Fachmann auf dem Gebiet der TTS gut bekanntes Phänomen.

Die vorliegende Erfindung betrifft den Zusatz eines bestimmten Hilfsstoffes zur Polymer-Klebermasse mit den darin gelösten Wirkstoffen, um auf diese Weise Kristallisationserscheinungen der Wirkstoffe auch nach Lagerung zu verhindern. Es kann die hohe thermodynamische Aktivität aufrecht erhalten werden, ohne das Risiko der Kristallbildung in Kauf nehmen zu müssen. Bei dem erfindungsgemäß verwendeten Hilfsstoff handelt es sich um die Substanz Octyldodecanol, welches z. B. unter dem Warenzeichen Eutanol G im Handel erhältlich ist. Bei den Wirkstoffen handelt es sich um Estradiol und Norethisteronacetat. Bei der Polymer-Klebermasse handelt es sich um ein Gemisch aus den Acrylat Copolymeren. Durch Vergleichsuntersuchungen wurde festgestellt, daß ohne Zusatz von Octyldodecanol und sonst gleichen Herstellbedingungen und Zusammensetzungen das TTS eine Auskristallisation nach Lagerung zeigt, während dieses mit Zusatz des Hilfsstoffes nicht der Fall ist.

Herstellung des erfindungsgemäßen TTS

14 g Estradiol und 92 g Norethisteronacetat werden unter Rühren in 1200 g Äthylmethylketon gelöst. Es werden 23,7 g Octyldodecanol hinzugefügt und gerührt. Danach werden 360 g einer 51 Gew.prozentigen Lösung des Acrylat-Copolymers Durotac 280-2287 und 2000 g einer 37 Gew.prozentigen Lösung von Durotac 326-1753, beides Produkte der Firma National Starch Chemical B.V. Zutphen Niederlande, hinzugefügt und durch Rühren gelöst. Nachdem eine homogene Lösung entstanden ist, wird sie auf eine silikonisierte Polyesterfolie (100 µm) ausgestrichen. Danach läßt man das Lö-

sungsmittel verdunsten ggf. unter Erwärmung auf etwa 40 Grad und deckt auf der Kleberseite mit einer Polyesterfolie (15 µm) ab. Die einzelnen TTS werden in der gewünschten Größe, z. B. 20 oder 30 cm², in üblicher Weise ausgestanzt.

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System, bestehend aus einer Trägerfolie, vorzugsweise aus Polyethylen-terephthalat, einem Haftkleber auf Acrylat-Basis, in dem sich die Substanzen Estradiol und Norethisteronacetat sowie Octyldodecanol gelöst befinden, falls erforderlich einer weiteren wirkstofffreien Haftkleberschicht und einer Polyethylen-terephthalat Folie als Backing-Folie.
2. TTS gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber auf Acrylat Basis erhalten wird durch radikalische Copolymerisation von 2-Ethylhexylacrylat, Methylacrylat, Acrylsäure, Vinylacetat, Hydroxyethylacrylat oder Mischungen daraus. Wenn erforderlich werden andere Substanzen in einer Menge bis zu 2% hinzugefügt.
3. Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der gemäß Anspruch 2 gewonnene Haftkleber gewonnen wird aus 50–70%, vorzugsweise 55–65% 2-Ethylhexylacrylat, 20–40%, vorzugsweise 24–32% Methylacrylat, 2–8% Acrylsäure, 2–10% Vinylacetat und 0,5–3% Hydroxyethylacrylat.
4. Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 1–3, dadurch gekennzeichnet, daß 1 cm² des TTS enthält:
0,1 mg bis 0,5 mg Octyldodecanol,
0,05 mg bis 0,5 mg Estradiol,
0,5 mg bis 1,5 mg Norethisteronacetat,
5 mg bis 12 mg des unter Anspruch 1–3 beschriebenen Haftklebers.